

Cognitive dysfunction

Citation for published version (APA):

Geijselaers, S. L. C. (2016). *Cognitive dysfunction: At the crossroads of glucose metabolism and vascular function*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University.
<https://doi.org/10.26481/dis.20161005sg>

Document status and date:

Published: 01/01/2016

DOI:

[10.26481/dis.20161005sg](https://doi.org/10.26481/dis.20161005sg)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

NEDERLANDSTALIGE SAMENVATTING

Nederlandstalige samenvatting

Naar schatting lijdt één miljoen Nederlanders aan diabetes mellitus, oftewel suikerziekte. Diabetes ontstaat door een absoluut of relatief tekort aan insuline, het hormoon dat een belangrijke rol speelt bij het transport van glucose uit het bloed naar de weefsels en lichaamscellen. Het resultaat is een verhoogde bloedglucosespiegel (bloedsuiker) die op korte termijn veelal weinig klachten geeft en onopgemerkt kan blijven. Dit is dan ook de reden dat een kwart van de Nederlanders die diabetes heeft dit zelf nog niet weet. Toch kunnen de gevolgen desastreus zijn. Het is bekend dat langdurige blootstelling aan verhoogde bloedglucosespiegels kan leiden tot chronische schade aan de ogen (retinopathie), nieren (nefropathie) en bloedvaten (hart- en vaatziekten). Mensen met diabetes worden dan ook frequent, veelal door hun huisarts, gecontroleerd op het ontwikkelen van deze zogenoemde chronische complicaties.

De afgelopen decennia, en zeker de laatste jaren, is er veel belangstelling voor de mogelijke effecten van diabetes op het brein. Hoewel glucose de belangrijkste brandstof is voor het brein, laat recent onderzoek zien dat mensen met type 2 diabetes, de meest voorkomende vorm van suikerziekte, een tweemaal verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van dementie in vergelijking met mensen zonder diabetes. Maar niet alleen dementie komt vaker voor. Mensen met diabetes scoren in het algemeen lager op een breed scala aan cognitieve testen. Er is dus sprake van aantasting van de cognitieve functies, de processen die betrokken zijn bij het verwerven en verwerken van informatie. Voorbeelden van cognitieve functies zijn geheugen, aandacht en concentratie, snelheid van informatieverwerking, planningsvaardigheid en probleemoplossend vermogen. Dit betekent dat mensen met diabetes moeite kunnen hebben met het herinneren van recente gebeurtenissen, het uitvoeren van complexe taken en het nemen van beslissingen. En dan hebben we het niet eens over de invaliderende effecten van dementie waarbij het normale dagelijkse functioneren van personen (volledig) is verstoord.

Eerder onderzoek heeft dus aangetoond dat diabetes ook in het brein zijn sporen achterlaat: lagere cognitieve prestaties en een verhoogd risico op dementie. Toch blijft de vraag hoe we deze negatieve gevolgen van diabetes op het brein kunnen verklaren. Het antwoord op deze vraag is belangrijk omdat steeds meer mensen te maken krijgen met de schadelijke effecten van diabetes. Dit komt niet alleen door de aanhoudende obesitas problematiek die het ontwikkelen van diabetes in de hand werkt, maar ook omdat de levensverwachting van mensen met diabetes sterk is verbeterd. Dit proefschrift beschrijft een aantal studies met als collectief doel meer inzicht te krijgen in de factoren die bijdragen aan het ontstaan van aan diabetes gerelateerde cognitieve problemen, alsmede de factoren die bepalend zijn voor hun ernst. We hebben ons hierbij gericht

op twee kandidaat-factoren: glucose metabolisme en het functioneren van de grotere bloedvaten (vasculaire functie).

Glucose metabolisme

Diabetes wordt gekenmerkt door verhoogde bloedglucosespiegels (hyperglykemie) en ongevoeligheid van het lichaam voor insuline (insulineresistentie). Er zijn meerdere manieren waarop hyperglykemie en insulineresistentie negatieve effecten kunnen hebben op het brein. Zo veroorzaakt hyperglykemie oxidatieve stress, een complex proces waarbij zogenoemde vrije radicalen vrijkomen die (zenuw)cellen onherstelbaar kunnen beschadigen. Daarnaast is bekend dat insuline een wisselwerking heeft op tau en amyloid- β , twee eiwitten die een belangrijke rol spelen bij het ontstaan van Alzheimer dementie. Het is dan ook niet vreemd om te denken dat de afwijkingen in het glucose metabolisme die maken dat iemand diabetes heeft ook verklaren waarom mensen met diabetes lager scoren op cognitieve taken dan mensen zonder diabetes. En hoe voordehandliggend dan ook, niet eerder werd onderzocht of hyperglykemie en insulineresistentie inderdaad diabetesgerelateerde cognitieve problemen verklaren. Wij onderzochten dit in De Maastricht Studie, een groot onderzoek uitgevoerd in de regio Maastricht (**Hoofdstuk 2**). Onze resultaten, gebaseerd op de gegevens van 2531 deelnemers waaronder 666 deelnemers met type 2 diabetes, lieten zien dat verschillen in de snelheid van informatieverwerking en uitvoerende functies, waaronder planning en oplossend vermogen, voor 50 tot 80% verklaard worden door hyperglykemie. Deze resultaten suggereren dat hyperglykemie een belangrijke factor kan zijn bij het ontstaan van aan diabetes gerelateerde cognitieve problemen. Insulineresistentie daarentegen verklaarde niet waarom mensen met diabetes cognitief slechter presteerden dan mensen met een normaal glucose metabolisme en lijkt dan ook geen (belangrijke) rol te spelen bij het ontstaan van aan diabetes gerelateerde cognitieve problemen.

Gelukkig kampt niet iedereen met diabetes met cognitieve problemen. De volgende vraag is dan ook of hyperglykemie en insulineresistentie de variatie in cognitief functioneren binnen mensen met diabetes kunnen verklaren. Om antwoord te vinden op deze vraag verrichtten we een literatuurstudie (**Hoofdstuk 5**). De resultaten van 86 eerdere studies lieten zien dat er inderdaad een relatie bestaat tussen hyperglykemie en het cognitief functioneren van mensen met type 2 diabetes. Vooral een hoger HbA1c gehalte, een maat die de gemiddelde bloedglucosespiegel van de afgelopen 8 tot 12 weken weerspiegelt, bleek samen te hangen met slechter cognitief functioneren. De sterkte van deze relatie was echter zwak: hyperglykemie kon veelal niet meer dan 10% van de variatie in cognitief functioneren binnen mensen met type 2 diabetes verklaren. Uit onze literatuurstudie bleek ook de noodzaak voor verder onderzoek naar de rol van insulineresistentie omdat er te weinig studies waren om een betrouwbaar

antwoord te geven op de vraag of insulineresistentie een factor is die de variatie in cognitie tussen mensen met diabetes verklaart. Opnieuw maakten we gebruik van De Maastricht Studie, ditmaal van de gegevens van 806 deelnemers met type 2 diabetes die allemaal een uitgebreide batterij aan cognitieve testen voltooiden (**Hoofdstuk 6**). Maten van insulineresistentie bleken niet samen te hangen met cognitief functioneren in deze groep. Gecombineerd met onze literatuurstudie suggereren deze resultaten dat hyperglykemie, maar niet insulineresistentie, bijdraagt, hetzij in beperkte mate, aan de ernst van diabetesgerelateerde cognitieve problemen.

Mogen we dan concluderen dat insulineresistentie geen enkel effect heeft op het menselijk brein terwijl proefdierstudies in toenemende mate laten zien dat insulineresistentie samenhangt met het ontwikkelen van Alzheimer dementie? Waarschijnlijk niet. Cerebrale insulineresistentie (ongevoeligheid van het brein voor insuline) is niet rechtstreeks te meten in levende mensen. Veelal wordt daarom de insulinespiegel in het bloed gebruikt om de mate van insulineresistentie te schatten. Zo ook in De Maastricht Studie (**Hoofdstukken 2 en 6**). Hier kleven echter nadelen aan. De insulinespiegel in het bloed is niet noodzakelijkerwijze gelijk aan de insulinespiegel in het brein. Dit komt omdat insuline actief getransporteerd wordt over de bloed-hersenbarrière, de letterlijke grens tussen het bloed en de hersenen, en dit transport onder invloed van veel factoren staat. Daar komt bij dat recent onderzoek laat zien dat de mate van insulineresistentie in het brein kan verschillen met die in de rest van het lichaam. Insulinespiegels in het cerebrospinale vocht, het vocht dat de hersenen en het ruggenmerg omringd, corresponderen waarschijnlijk beter met de werkelijke insulinespiegels in het brein, en dus met de mate van cerebrale insulineresistentie. Onderzoeksgegevens van de Parel Neurodegeneratieve Ziekten, onderdeel van het Parelsnoer Initiatief, een uniek samenwerkingsverband tussen alle academische centra in Nederland, maakten het mogelijk om de relatie tussen insulinespiegels in de cerebrospinale vloeistof en cognitief functioneren in kaart te brengen (**Hoofdstuk 7**). Dit onderzoek, verricht onder 138 individuen met geheugenproblemen, liet zien dat hogere insulinespiegels samenhangen met lagere cognitieve prestaties en hogere spiegels van het tau-eiwit, zoals eerder aangegeven een eiwit dat betrokken is bij het ontstaan van Alzheimer dementie. Dit suggereert dat insulineresistentie in het brein toch negatieve effecten kan hebben op de breinfunctie, hoewel de gevonden relaties enkel aanwezig waren in bepaalde groepen mensen (vrouwen en niet-dragers van het zogenoemde Alzheimer gen, apolipoproteïne E $\epsilon 4$). Een mogelijke verklaring voor deze bevinding is dat insulinegevoeligheid van deze groepen mensen anders is dan die van de rest.

Vasculaire functie

Mensen met diabetes hebben vaak ook andere vasculaire risicofactoren. Zo heeft

naar schatting 70 tot 75% van de mensen met type 2 diabetes een te hoge bloeddruk (hypertensie) en een te hoog cholesterol (hypercholesterolemie). Elk van deze risicofactoren afzonderlijk wordt in de literatuur in verband gebracht met slechter cognitief functioneren. Het is dan ook niet verwonderlijk dat vaak wordt aangenomen dat aan diabetes gerelateerde cognitieve problematiek voor een deel is toe te schrijven aan de aanwezigheid van deze bijkomende vasculaire risicofactoren. Deze gedachte wordt ondersteund door autopsie-studies die laten zien dat het brein van overleden mensen met type 2 diabetes meer vasculaire schade laat zien dan het brein van overleden mensen zonder diabetes. Toch slaagden eerdere epidemiologische studies (populatiestudies) er niet in deze gedachtegang te bevestigen dan wel te ontkrachten. Met behulp van gegevens van De Maastricht Studie hebben wij getracht dichter bij een antwoord te komen op de vraag of traditionele vasculaire risicofactoren, en dan met name bloeddruk, een rol spelen bij het ontstaan van aan diabetes gerelateerde cognitieve problemen (**Hoofdstuk 2**). De resultaten, gebaseerd op de gegevens van 2531 deelnemers, lieten zien dat de verschillen in snelheid van informatieverwerking tussen mensen met type 2 diabetes en mensen met een normaal glucose metabolisme voor ongeveer 20% verklaard worden door bloeddruk. Hierbij blijkt met name een rol weggelegd voor het gebruik van bloeddrukverlagende medicatie en dus waarschijnlijk vroegere blootstelling aan hypertensie. Andere traditionele risicofactoren zoals de buikomvang en het doorgemaakt hebben van hart- en vaatziekten verklaarden nauwelijks de cognitieve verschillen tussen mensen met en zonder diabetes.

Naast bovengenoemde traditionele vasculaire risicofactoren is er toenemend aandacht voor het functioneren van de (grotere) vaten. Eerder onderzoek heeft aangetoond dat vaatdisfunctie, waaronder verstijving van de bloedvaten, kan leiden tot cognitieve achteruitgang. Gedacht wordt dat bij stijvere bloedvaten het bloed met een grotere kracht het brein bereikt en daardoor de kleinste bloedvaten in het brein makkelijk kan beschadigen. Een interessant gegeven is dat recent onderzoek ook laat zien dat diabetes het proces van vaatverstijving kan versnellen, wat de vraag doet oproepen of vaatstijfheid een verklarende factor kan zijn voor aan diabetes gerelateerde cognitieve problemen. Ook deze vraag kon met behulp van data van De Maastricht Studie worden beantwoord, omdat deelnemers aan de studie een uitgebreid echografisch onderzoek ondergingen om de structuur en functie van hun bloedvaten in kaart te brengen. Lokale stijfheid van de halsslagader bleek samen te hangen met verminderd cognitief functioneren, zowel bij mensen met als zonder diabetes, maar verklaarde niet de gevonden verschillen in cognitief functioneren tussen mensen met en zonder type 2 diabetes (**Hoofdstuk 3**). Ook keken we naar mate van stress op de wand van de halsslagader, een mogelijke andere maat voor vaatfunctie daar de wandstress onder normale omstandigheden door structurele aanpassingen van de bloedvaten constant wordt gehouden (**Hoofdstuk 4**).

Hoewel een verhoogde circumferentiële wandstress in verband wordt gebracht met een verhoogd risico op vasculaire schade in het brein, konden wij geen relatie aantonen tussen wandstress enerzijds en cognitief functioneren anderzijds. Vergelijkbare resultaten werden gevonden wanneer mensen met en zonder type 2 diabetes los van elkaar werden onderzocht. De resultaten van dit proefschrift suggereren dus dat vasculaire functie en abnormaliteiten slechts in beperkte mate bijdragen aan het ontstaan van aan diabetes gerelateerde cognitieve problemen.

Geldt dat dan ook voor de variatie in cognitief functioneren binnen mensen met type 2 diabetes? Een eerdere literatuurstudie van onderzoekers uit het Verenigd Koninkrijk doet vermoeden van wel, althans zij concludeerden dat de bijdrage van vasculaire factoren aan de ernst van diabetes gerelateerde problematiek discutabel is. Onze bevindingen laten zien dat traditionele vasculaire risicofactoren waaronder de buikomvang, cholesterolspiegel, bloeddruk en roken tezamen niet meer dan 2.5% van de variatie in cognitief functioneren binnen mensen met diabetes verklaren (**Hoofdstuk 6**). Bovendien, hoewel we een relatie aantoonde tussen vaatstijfheid van de halsslagader en cognitief functioneren bij mensen met type 2 diabetes (**Hoofdstuk 3**), was de sterkte van dit verband beperkt, hetgeen het weinig waarschijnlijk maakt dat vaatstijfheid in grote mate bepalend is voor de variatie in cognitie binnen mensen met diabetes.

Conclusie

Dit proefschrift had tot doel meer inzicht te krijgen in de factoren die bijdragen aan het ontstaan van aan diabetes gerelateerde cognitieve problemen, alsmede de factoren die bepalend zijn voor hun ernst. We kunnen concluderen dat zowel hyperglykemie (in meerdere mate) als vasculaire factoren (in mindere mate) bijdragen aan de verschillen in cognitief functioneren tussen mensen met en zonder type 2 diabetes, maar tegelijkertijd slechts zeer beperkt verklaren waarom cognitieve prestaties binnen mensen met diabetes verschillen. Onze resultaten suggereren dat aan diabetes gerelateerde cognitieve problematiek beschouwd kan worden als een glucose-gemedieerde complicatie van type 2 diabetes en biedt daarmee ook handvatten voor primaire preventie van diabetes gerelateerde cognitieve problemen.